

⑫ 公表特許公報(A)

平5-507918

⑬ 公表 平成5年(1993)11月11日

⑭ Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 審査請求 未請求
C 07 D 277/82 9051-4C 予備審査請求 有 部門(区分) 3(2)
A 61 K 31/445 AAM 9360-4C
C 07 D 417/12 211 9051-4C
(全9頁)

⑮ 発明の名称 ペンゾチアゾール誘導体、その製法とそれを含む医薬品

⑯ 特 願 平3-510727
⑰ 出 願 平3(1991)5月31日

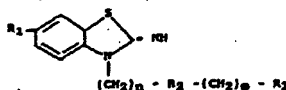
⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)12月2日
⑲ 国際出願 PCT/FR91/00437
⑳ 国際公開番号 WO91/18892
㉑ 国際公開日 平3(1991)12月12日

優先権主張 ㉒ 1990年6月7日 ㉓ フランス(FR) ㉔ 9007068

⑳ 発 明 者 ゲールミ、クロード フランス国エフ78800-ウーイユ・リュドメスニル3
㉑ 発 明 者 ジモネ、パトリク フランス国エフ78450-ビレブルー・アベニュードノルマンディ13
㉒ 発 明 者 ミニヤニ、セルジュ フランス国エフ75014-パリ・アベニューデュジエネラルレークレ
ル129
㉓ 出 願 人 ローシーブーラン・コレ・ソシ フランス国エフ92165-アントニイセーデクス・アベニューレイモ
エテ・アノニム ンドアロン20
㉔ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉
㉕ 指 定 国 AT(広域特許), BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特
許), FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域
特許), SE(広域特許), US

請求の範囲

1. 式:



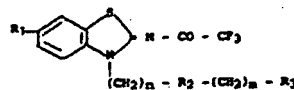
(I)

[式中、

- R₁はポリフルオロアルコキシ基を表し、
 - R₂はアルキル基またはスルホニルもしくはスルフィニル基により置換されている硫黄または重素原子を表し、
 - R₃はフェニル基、ベンゾイル基、-NR₄R₅基、または位置1でフェニルアルキル基により置換されている4-ピペリジル基を表し、
 - R₄はアルキル基を表し、
 - R₅はフェニルアルキル基を表し、
 - nは1、2または3に等しく、
 - mは0、1、2または3に等しく、
- ここで、アルキルおよびアルコキシ基並びにアルキルおよびアルコキシ部分は環状または分枝鎖中に1-4個の炭素原子を含有している]

の化合物、並びにそれらの無機または有機酸との塩。

2. R₃が硫黄原子を表す請求の範囲1に記載の式(I)の化合物の製造方法において、式:



(II)

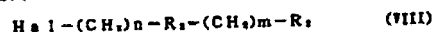
[式中、

R₁、R₂、nおよびmは請求の範囲1中と同じ意味を有しており、そして

R₃は硫黄原子を表す]

の誘導体を加水分解し、そして生成物を単離し、そして任意に無機または有機酸との塩に変えることを特徴とする方法。

3. R₃が硫黄原子を表す請求の範囲1に記載の式(I)の化合物の製造方法において、2-アミノ-6-ポリフルオロアルコキシベンゾチアゾールを式:



[式中、

n、mおよびR₂は式(I)中と同じ意味を有しており、

R₂は硫黄原子を表し、そして

H₂Nはハロゲン原子を表す]

の誘導体と反応させ、生成物を単離し、そして任意に無機または有機酸との塩に変えることを特徴とする方法。

4. R₃がスルホニルまたはスルフィニル基を表す請求の範囲1に記載の式(I)の化合物の製造方法において、R₃が硫黄原子を表す対応する式(I)の化合物を酸化し、そして生成物を単離し、そして任意に無

後または有機酸との塩に変えることを特徴とする方法。

5. R_1 がアルキル基により置換されている置換原子を表す請求の範囲1に記載の式(I)の化合物の製造方法において、臭素およびアルカリ金属チオシアネートを式:



[式中、

R_1 、 R_2 、 n および m は式(I)中と同じ意味を有しており、そして

R_3 はアルキル基により置換されている置換原子を表す]

の誘導体と反応させ、そして生成物を単離し、そして任意に無機または有機酸との塩に変えることを特徴とする方法。

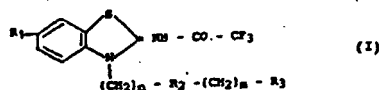
6. 活性成分として少なくとも1種の請求の範囲1に記載の式(I)の化合物を含有していることを特徴とする、医薬品。

7. グルタメートに関連する症状の治療用の、請求の範囲6に記載の医薬品。

フルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシまたは1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ基である。

本発明は、式(I)の化合物と無機または有機酸との付加塩類にも関するものである。

R_3 が置換原子を表す式(I)の化合物は、式:



[式中、

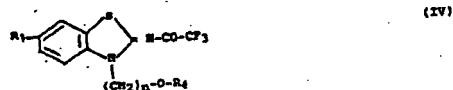
R_1 、 R_2 、 n および m は式(I)中と同じ意味を有しており、そして

R_3 は置換原子を表す]

の誘導体を加水分解することにより、製造できる。

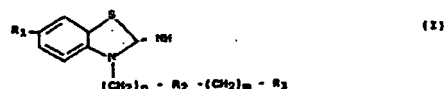
この加水分解は一般的には、例えばアルカリ金属炭酸塩(好適には炭酸ナトリウムもしくはカリウム)または水酸化アンモニウムの如き塩基を用いて、水-アルコール混合物中で、20℃~沸騰の沸点の間の温度において、実施される。

式(II)の誘導体類は、式:



ベンゾチアゾール誘導体、その製法とそれを含む医薬品

本発明は、式:



の化合物、それらの塩類、それらの製造方法およびそれらを含有している薬品生成物に関するものである。

式(I)において、

— R_1 はポリフルオロアルコキシ基を表し、

— R_2 はアルキル基またはスルホニルもしくはスルフィニル基により置換されている硫黄または置換原子を表し、

— R_3 はフェニル基、ベンゾイル基、— NR_4R_5 基、または位置1でフェニルアルキル基により置換されている4-ピペリジル基を表し、

— R_4 はアルキル基を表し、

— R_5 はフェニルアルキル基を表し、

— n は1、2または3に等しく、

— m は0、1、2または3に等しい。

上記の定義中および下記の定義中で、アルキルおよびアルコキシ基並びにアルキルおよびアルコキシ部分は線状または分枝鎖中に1-4個の炭素原子を含有している。

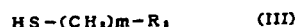
ポリフルオロアルコキシ基は好適にはトリフルオロメトキシ、ペンタ

[式中、

R_1 および n は式(I)中と同じ意味を有しており、そして

R_4 は例えばメタンスルホニルまたはp-トルエンスルホニル基の如き反応性の基を表す]

の誘導体に対する式:



[式中、

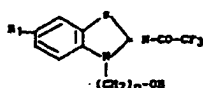
m および R_5 は式(I)と同じ意味を有している]

の硫化物の作用により、得られる。

この反応は、例えばアルカリ金属水素化物(好適には水素化ナトリウム)の如き塩基を用いて、例えばジメチルホルムアミドの如き不活性溶媒中で、25℃付近の温度において、実施される。

R_3 が位置1でフェニルアルキル基により置換されている4-ピペリジル基を表す式(III)の誘導体類は、実施例中に記されている方法の適用または応用により、製造できる。

式(IV)の誘導体類は、例えば芳香族溶媒(例えばベンゼン、トルエンもしくはキシレン)の如き不活性溶媒中または塩素-含有溶媒(例えばクロロホルムもしくは塩化メチレン)中で例えばトリエチルアミンの如き第三級アミンの存在下で20℃付近の温度における、或いはピリジン中で0℃付近の温度における、塩化メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸に対する式:



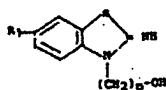
(V)

[式中、

R₁およびnは式(1)中と同じ意味を有する]

の誘導体の作用により、製造される。

式(V)の誘導体類は、式：



(VI)

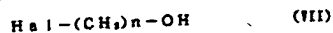
[式中、

R₁およびnは式(1)中と同じ意味を有する]

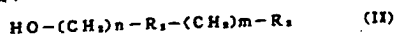
の誘導体に対するトリフルオロ酢酸エチルの作用により、得られる。

この反応は一般的には、アルコール(例えばメタノールまたはエタノール)中で、例えばトリエチルアミンの如き第三級アミンの存在下で、20℃付近の温度において、実施される。

式(VI)の誘導体類は、2-アミノ-6-ポリフルオロアルコキシベンゾチアゾールに対する式：



または式：



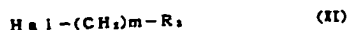
[式中、

n、mおよびR₂は式(1)中と同じ意味を有しており、そしてR₂は硫黄原子を表す]

の誘導体のハロゲン化により、得られる。

この反応は、ハロゲン化剤(例えば塩化チオニルまたは臭化チオニル)を用いて、エーテル(例えばジエチルエーテル)中で、溶媒の沸点において、実施される。

式(IX)の誘導体類は、式：



[式中、

mおよびR₂は式(1)中と同じ意味を有しており、そして

Halはハロゲン原子(好適には臭素または塩素を表す)]

の誘導体に対する式：



[式中、

nは式(1)中と同じ意味を有する]

の誘導体の作用により、得られる。

この反応は、例えばアルカリ金属アルコレート(例えばナトリウムもしくはカリウムエトキシドまたはナトリウムもしくはカリウムメトキシド)の如き塩基を用いて、例えばアルコールの如き不活性溶媒中で、溶媒の沸点において、実施される。

R₂がスルホニルまたはスルフィニル基を表す式(1)の化合物は、

[式中、

nは式(1)中と同じ意味を有しており、そして

Halはハロゲン原子(好適には臭素または塩素を表す)]

の作用により、製造できる。

この反応は、アルコール(好適にはエタノールまたはメタノール)中で、溶媒の沸点において、実施される。

2-アミノ-6-ポリフルオロアルコキシベンゾチアゾール類は、L. M. ヤグボルスキー(YAGUPOL'SKI)他、ツルナル・オブシュエイ・キミイ(Zh. Obshch. Khim.), 33(7), 2301(1963)により記されている方法の適用または応用により、製造できる。

R₂が硫黄原子を表す式(1)の化合物は、式：

[式中、

n、mおよびR₂は式(1)中と同じ意味を有しており、R₂は硫黄原子を表し、そして

Halはハロゲン原子(好適には臭素または塩素を表す)]

の誘導体に対する2-アミノ-6-ポリフルオロアルコキシベンゾチアゾールの作用によっても、得られる。

この反応は一般的には、例えばアルコール(例えばメタノールもしくはエタノール)またはケトン(例えばメチルエチルケトン)の如き不活性溶媒中で、20℃～溶媒の沸点の間の温度において、実施される。

式(VIII)の誘導体類は、クルカ(KULKA)他、ザ・ジャーナル・オブ・ザ・カナディアン・ケミカル・ソサイエティ(Can. J. Chem.), 35, 519(1957)により記されている方法の適用もしくは応用により、

R₂が硫黄原子を表す対応する式(1)の化合物の酸化により、得られる。

この酸化は一般的には、m-クロロ過安息香酸を用いて、例えばアルコール(例えばメタノールもしくはエタノール)または塩素-含有溶媒(例えば塩化メチレンもしくはクロロホルム)の如き不活性溶媒中で、-20℃～30℃の間の温度において、実施される。

R₂がアルキル基により置換されている置換原子を表す式(1)の化合物は、式：



(XII)

[式中、

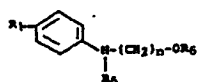
R₁、R₂、nおよびmは式(1)中と同じ意味を有しており、そしてR₂はアルキル基により置換されている置換原子を表す]

の誘導体に対する臭素およびアルカリ金属チオシアネートの作用により、製造できる。

この反応は好適には、酢酸中で、20℃付近の温度において、実施される。

チオシアニドカリウムがアルカリ金属チオシアネートとして好適に使用される。

式(XII)の誘導体類は、式：



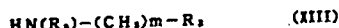
(XIV)

【式中、

R_1 および n は式 (I) 中と同じ意味を有しており、そして

R_6 は p -トルエンスルホン基を表す]

の誘導体に対する式:



【式中、

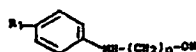
R_3 はアルキル基を表し、そして

R_2 および m は式 (I) 中と同じ意味を有する]

のアミンの作用により、得られる。

この反応は一般的には、炭酸水素ナトリウムの存在下で、例えばジメチルホルムアミドの如き不活性溶媒中で、50℃～100℃の間の温度において、実施される。

式 (XIV) の誘導体類は、式:



(XV)

【式中、

R_1 および n は式 (I) 中と同じ意味を有する]

の誘導体に対する塩化 p -トルエンスルホン塩の作用により、得られる。

この反応は一般的には、例えば塩素-含有溶媒 (例えばクロロホルム

びサイモン(SIMON)、ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(J. Pharmacol.) (パリ)、6巻、489-492 (1975) により示唆されている技術に従い実施される。それらのED₅₀は10mg/kg以下である。

式 (I) の化合物は低い毒性を有している。それらのLD₅₀はハツカネズミ中での腹腔内経路によると15mg/kgより大きい。

薬品用途には、式 (I) の化合物はそのまままたは薬学的に許容可能な塩類、すなわち通常投与量において非毒性である塩類、の形状で使用する事ができる。

無機または有機酸類との付加塩類、例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、琥珀酸塩、安息香酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、テオフィリン酢酸塩、サリチル酸塩、フェノールフタレイン酸塩、メチレンビス- β -オキシナフトエ酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩および燐酸塩、が薬学的に許容可能な塩類の例として挙げられる。

限定しようとして記されているものではない下記の実施例は本発明の実際の適用方法を示している。

実施例1

2.7gの2-(N-ベンジル-N-メチル)エタノールの15cm³のジメチルホルムアミド中溶液を0.75gの50%水酸化ナトリウム分散液のワセリン油中懸濁液に加えた。反応媒体を25℃において1時間攪拌した。8gの p -トルエンスルホン酸 2-(2-トリフルオロアセチルイミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルを少部分ずつこれに加えた。混合物を25℃において12時

付表平5-507918 (4)

または塩化メチレン)の如き不活性溶媒中で、例えばトリエチルアミンの如き第三級アミンの存在下で、0℃～80℃の間の温度において、実施される。

式 (IV) の誘導体類は、式 (VII) の誘導体に対する4-トリフルオロアルコキシアニリンの作用により、得られる。

上記の種々の方法により得られた反応混合物を一般的な物理的方法 (蒸発、抽出、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなど) または化学的方法 (塩類の生成など) を用いて処理する。

遊離塩基の形状の式 (I) の化合物を任意に、例えばアルコール、ケトン、エーテルまたは塩素-含有溶媒の如き有機溶媒中での無機または有機酸の作用により、無機または有機酸との付加塩類に転化させることができる。

式 (I) の化合物およびそれらの塩類は有利な薬学的性質を有する。これらの化合物はグルタメートにより誘発される痙攣に対して活性であり、従って痙攣現象、精神分霊性障害および特に不整形の精神分霊病、睡眠障害、脳虚血に関連する現象、並びにグルタメートが関与している神経学的症状、例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、側方筋萎縮硬化症およびオリブ橋小脳皮質萎縮症の治療および予防において有用である。

グルタメートにより誘発される痙攣に対する式 (I) の化合物の活性は、I. P. ラビン(LAPIN)、ザ・ジャーナル・オブ・ニューラル・トランスミッション(J. Neural Transmission)、54巻、229-238 (1982) の技術により示唆されている技術に従い測定され、脳小脳室内経路によるグルタメートの注入はR. チェルマト(CHELMAT)および

間攪拌した。40cm³のエタノール、8cm³の水および15cm³の濃水酸化アンモニウム(10N)をこのようにして得られた2-トリフルオロアセチルイミノ-3-[2-[2-(N-メチルベンジルアミノ)エチルチオ]エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリンに加え、そして混合物を1時間還流した。25℃に冷却した後に、混合物を100cm³のジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして40℃において減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃縮した。得られた油(8g)を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、重溶剤の下で、溶離剤として酢酸エチル-シクロヘキサン混合物(90-10容量)を用いて、精製した。2.7gの油が単離され、それはアセトン中でのシュウ酸の作用により3.5gの205℃の融点を有する2-イミノ-3-[2-[2-(N-メチルベンジルアミノ)エチルチオ]エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリンニシュウ酸塩を与えた。

p -トルエンスルホン酸 2-(2-トリフルオロアセチルイミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルは下記の方法に従い製造できた。19.3gの2-(2-トリフルオロアセチルイミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エタノールを0℃に冷却されている19.7gの塩化 p -トルエンスルホン酸の120cm³のピリジン中溶液に徐々に加えた。反応を10～15℃において1時間続けた。反応媒体を500cm³の蒸留水に加え、そして有機相を100cm³のジクロロメタンで3回抽出した。50cm³の1N塩酸で2回そして次に50cm³の蒸留水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃

乾燥した後に、14.1gの143℃の融点を有するp-トルエンホルホン2-(2-トリフルオロアセチルイミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルが得られた。

2-(2-トリフルオロアセチルイミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エタノールは下記の方法で製造できた。20.7gの2-(2-イミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エタノール臭化水素酸塩、9.8gのトリフルオロ酢酸エチルおよび16.1cm³のトリエチルアミンを100cm³のエタノール中で20℃付近の温度において22時間攪拌した。減圧下で濃縮乾燥した後に、得られた残渣をシリカゲル上で溶剤として酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーにより精製した。19.2gの144℃の融点を有する2-(2-トリフルオロアセチルイミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エタノールが得られた。

2-(2-イミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エタノール臭化水素酸塩は下記の方法に従い製造できた。9.4gの2-アミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾールおよび10gの2-プロモエタノールを30cm³の無水エタノール中で沸騰温度に95時間加熱した。混合物を次に20℃付近の温度に冷却した。生成した沈澱を濾過し、そして100cm³のエチルエーテルで洗浄した。6.4gの219℃の融点を有する2-(2-イミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エタノール臭化水素酸塩が得られた。

2-アミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾールはL.M.ヤグボルスキ(YAGUPOLE'SKI)他、ツルナル・オブシュシェイ・キミ

び100cm³のジエチルエーテルに加えた。2.4gの2-イミノ-3-[2-[(1-ベンジル-4-ビペリジル)チオ]エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリンがこのようにして200℃の融点を有する塩酸塩形で単離された。

1-ベンジル-4-メルカプトビペリジンは下記の方法で製造できた。85cm³の6%水酸化ナトリウム水溶液中に溶解されている8gの1-ベンジル-4-アセチルチオビペリジンを窒素流下で16時間攪拌した。10cm³の酢酸および57.5gの硫酸アンモニウムをこの溶液に加えた。次に混合物を100cm³のジエチルエーテルで2回抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥しそして40℃において減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃縮乾燥した。5.5gの1-ベンジル-4-メルカプトビペリジンがこのようにして油の形状で直接単離され、それをそのまま次の合成で使用した。

1-ベンジル-4-アセチルチオビペリジンは次の方法で製造できた。16.1gのアジドカルボン酸ジイソプロピルを10分間にわたり攪しく攪拌しながら-5℃においてそして窒素流の下で122cm³のテトラヒドロフランおよび0.12cm³のジメチルホルムアミドの混合物中に溶解されている20.8gのトリフェニルホスフィンに加えた。8.1gの1-ベンジル-4-ヒドロキシビペリジンを次に5℃において加えた。

混合物を50℃に2時間加熱した。このようにして製造された酸化トリフェニルホスフィンを濾過し、そして有機相を40cm³の水で2回洗浄した。有機相を減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃縮乾燥した。12.35gの油が単離され、それをフラッシュクロマトグ

(Zh. Obshch. Khim.), 33(7), 2301 (1963)により記されている方法に従い製造できた。

実施例2

実施例1中の如くして、30cm³のジメチルホルムアミド中の1.4gのワセリン油中に分散されている50%水酸化ナトリウムおよび26cm³のジメチルホルムアミド中の5.4gの1-ベンジル-4-メルカプトビペリジンを用いて、工程を行った。混合物を20℃付近の温度に1時間放置した。13.7gのp-トルエンホルホン2-(2-トリフルオロアセチルイミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルをこの熱溶液に半時間により加え、そして混合物を20℃付近の温度で攪拌しながら放置した。500cm³の水を次に加え、そして水相を70cm³の酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして40℃において減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃縮乾燥した。このようにして得られた油をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲル上で窒素流の下で中圧(0.5-1.5バー)において溶剤として酢酸エチルを用いて精製した。4.3gのベージュ色の固体がこのようにして単離され、それを172cm³のメタノールおよび51.7cm³の炭酸カリウムの7%水溶液に加えた。混合物を25℃において12時間放置し、そして70℃において減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃縮乾燥した。220cm³の水および110cm³の酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして40℃において減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃縮乾燥した。3.3gの黄色油がこのようにして単離され、それを直接3cm³の4N塩酸エーテルおよ

うにシリカゲル上で窒素流の下で中圧(0.5-1.5バー)において溶剤としてシクロヘキサン-酢酸エチル混合物(70-30容量)を用いて精製した。このようにして8gの1-ベンジル-4-アセチルチオビペリジンが油の形状で得られ、それをそのまま次の合成で使用した。

実施例3

0.86gの75%メタクロロ過安息香酸を10分間にわたり50cm³のジオキサンおよび水の(50-50容量)混合物中に溶解されている1.9gの2-イミノ-3-[2-[(1-ベンジル-4-ビペリジル)チオ]エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリン二塩酸塩の溶液に20℃付近の温度において加えた。混合物を25℃において12時間攪拌し、そして次に100cm³の水および100cm³の1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。混合物を100cm³の酢酸エチルで2回抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして40℃において減圧下(20mmの水銀、2.7kPa)で濃縮乾燥した。1.5gの無色油が得られ、それを20cm³のジエチルエーテルから結晶化させた。0.7gの97℃の融点を有する2-イミノ-3-[2-[(1-ベンジル-4-ビペリジル)チオ]エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリンがこのようにして得られた。

実施例4

0.74gの75%メタクロロ過安息香酸を約15分間にわたり35℃に冷却されている1.42gの4-[2-(2-イミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルチオ]ブチロフェノンの20cm³の無水エタノール中溶液に加えた。反応をこの温度におい

て1時間酸けた。反応媒体を50 cm³のエチルエーテルに加え、そして0.76 cm³の4.2 N塩酸エーテルの添加により塩酸塩が生成した。沈澱を濾過し、そして次にメタノールから再結晶化させた。0.7 gの107℃において昇華を受ける(RS)-4-[2-(2-イミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルスルフィニル]ブチロフェノンが得られた。

4-[2-(2-イミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルチオ]ブチロフェノンは下記の方法で製造できた。40 cm³のメチルエチルケトン中の9.36 gの2-アミノ-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾールおよび10.68 gの4-(2-クロロエチルチオ)ブチロフェノンを72時間にわたり沸騰温度に加熱した。20℃付近の温度に冷却した後に、反応媒体を減圧下で濃縮乾燥した。残渣を蒸留水に加え、そして有機相を1 N水酸化ナトリウムで中和した後にジクロロメタンで抽出した。一般的な処理後に得られた粗製生成物をクロマトグラフィーによりシリカカラム上で溶離剤として酢酸エチル-シクロヘキサン混合物(30-70容量)を用いて精製した。3.67 gの72℃の融点を有する4-[2-(2-イミノ-6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチアゾリニル)エチルチオ]ブチロフェノンがシクロヘキサンからの再結晶化後に得られた。

4-(2-クロロエチルチオ)ブチロフェノンは下記の方法に従い製造できた。11.78 cm³の塩化チオニルを0℃において80 cm³のエチルエーテル中の29.46 gの4-(2-ヒドロキシエチルチオ)ブチロフェノニに滴々添加した。反応媒体を沸騰温度に1時間加熱した。20℃付近の温度に冷却しそして減圧下で濃縮乾燥した後に、粗製生成物

を20 cm³のエタノールに加え、そして粗製状態で次の反応での使用するために濃縮乾燥した。

4-(2-ヒドロキシエチルチオ)ブチロフェノンは下記の方法に従い製造できた。18.56 cm³の2-メルカプトエタノールを約30分間にわたり170 cm³の無水エタノールに室温下で20℃付近の温度において加え、完全な溶解後に、42.25 cm³の4-クロロブチロフェノンを約30分間にわたり加えた。20℃付近の温度に冷却した後に、生成した沈澱を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮乾燥した。粗製生成物をクロマトグラフィーによりシリカカラム上で溶離剤として酢酸エチルおよびシクロヘキサン混合物(50-50容量)を用いて精製した。29.46 gの4-(2-ヒドロキシエチルチオ)ブチロフェノンが黄色油の形状で得られ、それをそのまま次の合成で使用した。

2-アミノ-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾールは、L. M. ヤグボルスキー(YAGBOL'SKII)他、ツルナル・オブ・シェイ・キミイ(Zh. Obshch. Khim.), 33(7), 2301 (1963)により記されている方法に従い製造できた。

実施例5

実施例4中の如くして、30 cm³の無水エタノール中の2.3 gの2-イミノ-3-[2-(フェニルプロピルチオ)エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリン塩酸塩および1.18 gの75% m-クロロ過安息香酸を用いて、工程を行った。1 N水酸化ナトリウムを用いた中和後に、粗製精製物をクロマトグラフィーによりシリカゲル上で溶離剤として酢酸エチル-メタノール混合物(90-10容量)を用いて精製した。酢酸エチル中の4.2 N塩酸の添加により塩酸塩に転化させそ

してアセトンおよび水(95-5容量)の混合物から再結晶化させた後に、0.65 gの165℃の融点を有する(RS)-2-イミノ-3-[2-(フェニルプロピルスルフィニル)エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリン塩酸塩が得られた。

2-イミノ-3-[2-(フェニルプロピルチオ)エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリン塩酸塩は下記の方法に従い製造できた。実施例4中の如くして、40 cm³のメチルエチルケトン中の9.5 gの2-アミノ-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾールおよび9.5 gの1-(2-クロロエチルチオ)-3-フェニルプロパンを用いて、工程を行った。4.7 gの146℃の融点を有する2-イミノ-3-[2-(フェニルプロピルチオ)エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリン塩酸塩が、アセトニトリルからの再結晶化後に、得られた。

2-(2-クロロエチルチオ)-3-フェニルプロパンは、M. クルカ(KULKA)およびF. G. ファン・ストリク(VAN STRYK)、ザ・ジャーナル・オブ・ザ・カナディアン・ケミカル・ソサイエティ(Can. J. Chem.), 35, 519 (1957)により記されている方法に従い製造できた。

実施例6

30 cm³の酢酸中の3.0 gのN-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル]ベンジルアミンおよび3.65 gのチオシアン酸カリウムを1.47 gの臭素の17 cm³の酢酸中溶液に20℃付近の温度において滴々処理した。反応をこの温度において18時間続けた。250 cm³の蒸留水の添加後に、反応媒体を30%水酸化ナトリウムで中和し、そして有機相を酢酸エチルで2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下(20 mmの水銀、2.

7 kPa)で濃縮乾燥した。得られた残渣をクロマトグラフィーによりシリカカラム上で溶離剤として酢酸エチルを用いて精製した。20 cm³の酢酸エチル中の0.9 cm³の4.2 N塩酸エーテルの塩酸塩の添加により塩酸塩が生成した後に、0.96 gの180℃の融点を有する3-(N-ベンジル-N-メチル-2-アミノエチル)-2-イミノ-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリン塩酸塩が得られた。

N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル]ベンジルアミンは下記の方法で製造できた。100 cm³のジメチルホルムアミド中の8.0 gのp-トルエンスルホン酸N-p-トルエンスルホン-2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル、1.51 gのN-メチルベンジルアミンおよび1.05 gの炭酸水素ナトリウムの混合物を80℃に19時間加熱した。20℃付近の温度に冷却した後に、反応媒体を減圧下(7 mmの水銀、0.95 kPa)で濃縮乾燥した。残渣を100 cm³の蒸留水で2回洗浄し、次に40 cm³の無水エタノールに加え、そして減圧下で濃縮乾燥した。粗製生成物を酢酸(26 cm³)および蒸留水(17 cm³)の混合物中で26 cm³の37%塩酸で処理した。混合物を沸騰温度に19時間加熱した。20℃付近の温度に冷却しそして300 cm³の蒸留水に加えた後に、水溶液を30%水酸化ナトリウムで中和し、そして有機相を酢酸エチルで抽出した。3.34 gのN-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル]ベンジルアミンが油の形状で得られ、それを粗製状態で次の反応で使用した。

p-トルエンスルホン酸N-p-トルエンスルホン-2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチルは下記の方法に従い製造できた。

8.6 gの塩化p-トルエンスルホン酸を50 cm³のジクロロメタン中の5.0 gの2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エタノールおよび6.35 cm³のトリエチルアミンに0℃において徐々に加えた。反応を20℃付近の温度において2時間続け、そして次に混合物を50 cm³の蒸留水で3回洗浄した。

有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下(20 mmの水銀、2.7 kPa)で濃縮乾燥した。50 cm³の無水エタノールの添加後に、生成した沈澱を濾過した。7.3 gの融点が88℃のp-トルエンスルホン酸N-p-トルエンスルホン-2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチルが得られた。

2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エタノールは下記の方法で製造できた。88.5 gの4-トリフルオロメトキシアニリンおよび31.2 gの2-プロモエタノールを160℃に1.5時間加熱した。20℃付近の温度に冷却した後に、反応混合物を200 cm³のジクロロメタンに加え、不溶性物質を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮乾燥した。クロマトグラフィーによりシリカカラム上で溶剤として酢酸エチル-シクロヘキサン混合物(40-60容重)を用いて精製した後に、26.8 gの2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エタノールが黄色油の形状で得られた。

実施例7

実施例6の工程を、80 cm³の酢酸中の3.92 gのN-(2-フェニルエチルアミン)-N-[2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル]メチルアミン、4.39 gのチオシアン酸カリウムおよび1.65 gの臭素を用いて行うことにより、0.38 gの融点が216℃の2-

イミノ-3-[2-(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)エチル]-6-トリフルオロメトキシベンゾチアゾリン二酸塩が得られた。

N-(2-フェニルエチルアミン)-N-[2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル]メチルアミンは下記の方法で製造できた。実施例6の如くして、100 cm³のジメチルホルムアミド中の6 gのp-トルエンスルホン酸N-p-トルエンスルホン-2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル、1.68 gのN-メチル-2-フェニルエチルアミンおよび1.005 gの炭酸水素ナトリウムを用いて、工程を行った。26 cm³の37%塩酸で処理した後に、3.92 gのN-(2-フェニルエチルアミン)-N-[2-(4-トリフルオロメトキシアニリノ)エチル]メチルアミンが油の形状で得られ、それを粗製状態で次の反応において使用した。

本発明はまた、純粋状態のまたは不活性であるかもしくはは生化学的に活性であってもよい他の薬学的に相容性である生成物と組み合わせられている組成物の形状の式(I)の化合物または該化合物の塩を含んでいる薬品生成物にも関するものである。本発明に従う薬品生成物は経口的に、非経口的に、経腸的にまたは局所的に使用できる。

経口的投与用の固体組成物としては、錠剤、丸薬、粉剤(ゼラチンカプセルもしくはカシュ)または錠剤を使用できる。これらの組成物中では、本発明に従う活性成分は1種以上の不活性希釈剤、例えば澱粉、セルロース、スクロース、ラクトースまたはシリカ、と混合されている。

これらの組成物は希釈剤以外の物質、例えば1種以上の潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくは滑石、着色剤、コーティング(ロゼンジ)または糖衣、を含有することもできる。

経口的投与用の液体組成物として、例えば水、エタノール、グリセロール、植物油または液体パラフィン油の如き不活性希釈剤を含有している薬学的に許容可能な溶液、懸濁液、乳化液、シロップおよびエリキシルを使用できる。これらの組成物は、希釈剤以外の物質、例えば揮発剤、甘味剤、着色剤、香料または安定剤も含有できる。

非経口的投与用の殺菌性組成物は好適には、水性もしくは非水性の懸濁液または乳化液である溶液であることができる。水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、注射用有機エステル類、例えばオレイン酸エチル、または他の適当な有機溶媒を、溶媒または賦形薬として使用できる。これらの組成物は、特に懸濁剤、等張剤、乳化剤、分散剤および殺菌剤、を含有することもできる。殺菌は数種の方法で、例えば滅菌濾過により、組成物中への殺菌剤の添加により、照射により、または加熱により、行うことができる。それらは殺菌性固体組成物の形状で製造することもでき、それを使用の直前に殺菌性の水または他の殺菌性の注射用媒体中に溶解させることができる。

経腸的投与用の組成物は、活性生成物の他に賦形薬、例えばココアバター、半合成グリセリド類またはポリエチレングリコール、を含有している坐薬または経腸的カプセルである。

局所的投与用の組成物は例えば、クリーム、軟膏、ローション、点眼剤、含嗽剤、点鼻ドロッパまたはエロゾルであることができる。

人間の治療においては、本発明に従う化合物は痙攣疾患、精神分断性障害および特に不全形の精神分断性、睡眠障害、脳血管に関連する病変、並びにグルタメートが関与している神経学的症状、例えばアルツハイマー病、ハンチントン病、側方筋萎縮硬化症およびオリブ橋小脳皮質萎

縮症の治療および予防において特に有用である。

投与量は希望する効果、治療期間、および使用される投与形式に依存しており、それらは成人に関しては一般的に経口的には1日当たり30~300 mg/kgの体重の範囲であり、10~100 mgの活性物質の範囲内の単位投与量を使用する。

一般的には、治療しようとする患者に固有な年齢、体重および全ての他の要素に依存して医師が適当な投与量を決めるであろう。

下記の実施例は本発明に従う組成物を説明するものである。

実施例A

一般的な技術に従い、下記の組成を有する50 mgの活性生成物投与量を含有しているゼラチンカプセルを製造した：

-2-イミノ-3-[2-[2-(N-メチルベンジルアミノ)エチルチオ]エチル]-6-トリフルオロメトキシ	
ベンゾチアゾリン	50 mg
-セルロース	18 mg
-ラクトース	55 mg
-コロイド状シリカ	1 mg
-ナトリウムカルボキシメチル澱粉	10 mg
-滑石	10 mg
-ステアリン酸マグネシウム	1 mg

実施例B

一般的な技術に従い、下記の組成を有する50 mgの活性生成物投与量を含有している錠剤を製造した：

-2-イミノ-3-[2-[(1-ベンジル-4-ヒペリジル)	
-------------------------------	--

スルフィニル]エチル]-6-トリフルオロメトキシ

ベンゾチアゾリン 50mg

—ラクトース 104mg

—セルロース 40mg

一ボリドフン 10mg

—ナトリウムカルボキシメチル澱粉 22mg

一、鑽石	10mg
------	------

—エステルン酸マグネシウム 2mg

—コロイド状シリカ 2mg

—ヒドロキシメチルセルロース、グリセリン、酸化チタンの

混合物 (71-3.5-24.5)

245mgを含有している1個の完成

コーティング剤にするのに十分な量

实施例 C

下記の組成を有する10mgの活性生成物を含有している注射溶液を
製造した：

-2-イミノ-3-[2-(N-メチルベンジルアミノ)]

エチルチオ]エチル]-6-トリフルオロメトキシ-

ベンゾチアゾリン 10mg

—安眠香酸 80mg

—ベンジルアルコール 0.06 cm

一 容易溶解ナトリウム 80mg

-95%エタノール 0.4 cm³

一水酸化ナトリウム 24mg

要約書

R_1 がポリフルオロアルコキシであり、 R_2 がアルキル基またはスルホニルもしくはスルフィニル基により置換されている窒素または酸素原子であり、 R_3 がフェニル、ベンゾイル、 $-NR_4R_5$ 、または位置-1でフェニルアルキル基により置換されている4-ピペリジル基であり、 R_4 がアルキル基であり、 R_5 がフェニルアルキル基であり、 n が1、2または3に等しく、 m が0、1、2または3に等しい、式(1)の化合物。本発明はまた、該化合物の種類、それらの製造方法およびそれらを含有している製品にも関するものである。

—プロポレングリコール

1.6 cm³

—水

4 cm³にするのに充分な量

借 隔 詞 查 報 告

PCT/FR 91/00437

[illegible]

國際調查報告

FR 9100437
SA 48300

This report lists the patent family members relating to the patent document cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as published in the European Patent Office EDP file on 01/11/91. The European Patent Office is in no way liable for data particular which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
EP-A- 0030551	20-04-82	FR-A- 2492258	23-04-82
		AU-B- 548437	11-07-85
		AU-A- 7634581	22-04-82
		CA-A- 1168159	24-04-84
		JP-B- 1048284	20-10-89
		JP-C- 1561274	31-05-90
		JP-A- 87095910	18-06-82
		US-A- 4370128	25-01-83
EP-A- 0356234	28-02-90	JP-A- 2104578	17-04-90
EP-A- 0374040	20-08-90	FR-A- 2640822	22-06-90
		FR-A- 2649701	18-01-91
		AU-A- 4618989	21-06-90
		CA-A- 2005990	16-06-90
		JP-A- 2223569	05-09-90
		US-A- 5008280	16-04-91

For more details about this patent, see Official Journal of the European Patent Office, No. 15/92